

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.021

肾细胞癌免疫治疗的研究进展

Updates on immunotherapy for renal cell carcinoma

仇洁¹, 钟理¹, 石伟², 张志远²综述; 康现江¹审阅(1. 河北大学 生命科学学院, 河北 保定 071002; 2. 石家庄肾病医院 肾内科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 肾细胞癌(renal cell cancer, RCC)起源于肾小管细胞, 早期 RCC 预后良好, 晚期和转移性 RCC 对放疗、化疗均不敏感。免疫治疗可通过刺激机体自身免疫系统达到抑制肿瘤生长和治疗肿瘤的目的。生物治疗作为肿瘤综合治疗的第 4 大模式被认为是目前已知的有望完全消灭癌细胞的治疗手段。以往研究发现, IFN、IL-2 等细胞因子以及过继细胞等治疗 RCC 均有一定的疗效。近年来随着对 RCC 研究的不断深入, 对细胞因子突变体、细胞因子与其他药物联合用药、细胞因子基因、细胞因子诱导外周血单个核细胞产生的 DC-CIK、RCC 细胞疫苗、DC 疫苗、自杀基因等治疗 RCC 开展了一系列的临床试验, 并取得了较好的临床效果。通过下调 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞数量治疗 RCC 有望取得良好疗效。虽然这些方法已应用于临床, 但仍存在不足, 有待进一步的研究提高其临床疗效。

[关键词] 肾细胞癌; 免疫治疗; 过继性细胞治疗; 肿瘤疫苗;

[中图分类号] R737.11; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)01-0120-04

肾细胞癌(renal cell cancer, RCC)发病率在泌尿外科肿瘤中居第 2 位, 仅次于膀胱癌。RCC 发病率和病死率呈逐年上升趋势, 每年世界各地 RCC 新发病例和死亡病例分别为 273 518 和 116 368^[1]。中国 2003-2007 年 RCC 发病率为 4.14/10 万, 男性发病率是女性的 1.8 倍, 城市是农村的 5.2 倍^[2]; 美国 1975 年到 2006 年的 RCC 发病率上升了 238%, 发病的中位年龄由 64.7 岁降至 62.7 岁^[3]; 欧洲 RCC 发病率占全部癌症的 3.2%^[4]。约有 25% 的 RCC 患者首诊时已为晚期^[5]。早期 RCC 患者预后良好, 晚期和转移性 RCC(metastatic RCC, MRCC)患者对放疗、化疗均不敏感, 预后较差, 采用免疫治疗有利于延长患者寿命, 提高患者生存质量。现将近年来通过细胞因子治疗、过继细胞免疫治疗、肿瘤疫苗等对 RCC 进行免疫治疗的相关临床研究作一回顾。

1 细胞因子(cytokine, CK)

人体的许多免疫调节是通过 CK 介导的, CK 可直接干扰肿瘤细胞生长, 杀伤肿瘤细胞, 或通过激活机体免疫系统杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞转移, 控制肿瘤发展, 并作为放疗、化疗的辅助手段, 提高肿瘤治疗效果。现在研究较多的 CK 主要有 TNF, IFN- α 和 IL-2。

1.1 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

TNF- α 的抗肿瘤机制最主要的有诱导肿瘤细胞凋亡、改变肿瘤血管通透性和增强机体免疫力三个

方面。Rosenberg 等^[6]用 TNF- α 基因转染自体肿瘤细胞, 然后收集引流部位的淋巴细胞, 经体外 IL-2 培养扩增后, 回输给患者, 期望肿瘤细胞通过高表达外源性 TNF- α , 增强免疫杀伤作用, 但临床效果不佳。为增强 TNF- α 的抗肿瘤活性, 研究人员对 TNF- α 基因进行修饰, Li 等^[7]对接受 2 个疗程的 TNF- α 突变体结合常规化疗或只采用常规化疗治疗的 95 例 RCC 患者进行了观察, 两个治疗组有效率分别为 27.47% 和 11.39%, 该研究结果显示, TNF- α 突变体可显著提高化疗对 RCC 患者的疗效。

1.2 干扰素- α (interferon- α , IFN- α)

IFN- α 主要通过免疫调节、抗新生血管形成、抑制肿瘤细胞增殖和分化、促进恶性细胞表型的逆转发挥抗肿瘤作用。Shiba 等^[8]通过对 8 名 MRCC 患者和 6 名健康人观察发现, MRCC 患者对低剂量 IFN- α 的耐受性优于中剂量 IFN- α 。但单独应用 IFN- α 治疗 MRCC 疗效有限, IFN 联合其他药物可提高 IFN- α 疗效, 并降低其毒性作用。Escudier

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81071795); 河北省国际科技合作计划资助项目(No. 10396107D)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071795), and the International Science and Technology Cooperation Program of Hebei Province (No. 10396107D)

[作者简介] 仇洁(1987-), 女, 河北省石家庄市人, 硕士生, 主要从事癌症早期诊断和癌症免疫治疗。E-mail: 2356680316@qq.com

[通信作者] 钟理(Zhong Li, corresponding author), E-mail: lee_z@yahoo.com

等^[9]进行的一项Ⅲ期临床试验,将 649 例 MRCC 患者随机分为 IFN- α 联合贝伐单抗治疗组和 IFN- α 单药治疗组,研究显示两组的无进展生存期分别为 10.2 个月和 5.4 个月,总生存期分别为 23.3 个月和 21.3 个月,证实 IFN- α 联合贝伐单抗疗效优于 IFN- α 单独治疗。该观点随后在 Rini 等^[10]进行的Ⅲ期临床试验中进一步得到证实。抗癌新药特癌适(Temsirolimus)结合 IFN- α 治疗 RCC 的疗效优于 IFN- α 单独治疗,但对 626 例预后较差的 MRCC 患者观察发现,IFN- α 与特癌适联合给药未显示出优势^[11]。中国学者^[12]对 18 例 MRCC 患者进行 IFN-2 α 和甘露聚糖肽联合治疗,随访 5~38 个月,完全缓解 1 例,部分缓解 7 例,病灶无变化 3 例,病灶进展 7 例。

1.3 白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)

1972 年, Gery 等^[13]发现了一种由单核细胞合成并能促进胸腺细胞增殖的因子,继而在 1979 年提出了白细胞介素概念。目前研究^[14]证实,高剂量 IL-2 比低剂量 IL-2 有效率高,部分 RCC 患者可完全缓解。但高剂量的 IL-2 治疗存在严重的毒性反应。Tomala 等^[15]研究发现 IL-2 和抗 IL-2 单克隆抗体的协同作用可提高 IL-2 的抗肿瘤活性,降低 IL-2 对免疫系统的损伤。高剂量 IL-2 和贝伐单抗联合用药可使 RCC 患者的反应率达 28%,中位生存期达 9 个月^[16]。

2 过继细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)

ACI 通过将具有抗肾癌细胞活性的免疫细胞输注给 RCC 患者,激发机体免疫反应或直接杀伤 RCC 细胞,达到治疗 RCC 的目的。ACI 包括由非特异性刺激因子(IL-2、IFN)激活的效应细胞,以及由特异性肿瘤抗原激活的效应细胞。ACI 优势在于起效快,能降低放化疗的毒性作用,可在患者体内建立长期特异性的抗肿瘤免疫效应,弥补肿瘤疫苗存在的缺陷^[17]。

2.1 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)

CTL 是主要的效应细胞,识别与自身 MHC 分子形成复合物的特异性抗原。Mulder 等^[18]将 IL-2 转入 RCC 细胞株,再以转染细胞株培育扩增肿瘤浸润淋巴细胞,成功获得了肿瘤特异性的 CTL 细胞。Montagna 等^[19]证明 CTL 治疗进展期 RCC 患者安全可靠,并可提高抗肿瘤免疫反应。

2.2 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIKs)

通过分离患者外周血单个核细胞,在多种细胞

因子的诱导下产生具有抗肿瘤活性的 CIK,然后通过静脉滴注回输给患者,发挥抗肿瘤活性。有研究^[20]对 19 例接受化疗后的 MRCC 患者进行自体 CIK 回输治疗,其中部分缓解 1 例,病情稳定 13 例,疾病进展 5 例,疾病的总控率达 73.68%。对肾切除术的 RCC 患者术后回输自体 CIK,可增强患者术后自身免疫功能^[21]。

2.3 树突状细胞(dendritic cell, DC)

DC 由 Steinman 等^[22]于 1973 年发现。与正常人相比,RCC 患者血液中 DC 和 CD28⁺CD8⁺T 细胞含量较低,通过静脉滴注 DC 可有效缓解病情^[23]。目前,DC 与 CIK 联合的自体免疫细胞治疗技术是肿瘤生物免疫治疗中应用较为成熟的技术之一,对于接受放化疗的 RCC 患者,DC-CIK 治疗可降低放化疗对机体的毒性作用和感染的发生率,提高放化疗疗效,同时预防肿瘤复发和转移,提高 RCC 患者生存质量,延长 RCC 患者生存时间^[24]。对 10 例晚期 RCC 患者进行了 DC-CIK 治疗,随访 6~20 个月,在 4 例可评估病灶的患者中,部分缓解 1 例,疾病稳定 2 例,疾病进展 1 例;在 6 例不可评估病灶的患者中,部分缓解 1 例,失访 1 例,疾病稳定 4 例,证实 DC-CIK 治疗对晚期 RCC 患者有一定的短期疗效^[25]。

3 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)

CD4⁺CD25⁺Treg 是一类具有独特免疫调节作用的 T 细胞,可产生抑制性细胞因子如 TGF- β 和 IL-10,抑制 IFN- γ 产生,从而下调 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。在晚期 RCC 患者体内 CD4⁺CD25⁺Treg 数量升高,且高水平的 CD4⁺CD25⁺Treg 与患者生存率的降低相关联^[26]。Tatsuqami 等^[27]发现用 IFN- α 治疗 MRCC 患者后,患者体内 CD4⁺CD25⁺Treg 数量明显降低。因此,可尝试通过降低 RCC 患者体内 CD4⁺CD25⁺Treg 数量,提高患者的抗肿瘤免疫反应。

4 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗与传统免疫疫苗不同,不是利用其进行肿瘤预防,而是通过给机体注入具有抗原活性的肿瘤疫苗,刺激机体产生特异性免疫反应,达到治疗肿瘤、预防肿瘤转移和复发的目的^[28-29]。

4.1 自身或同源的 RCC 细胞疫苗

将自身或同源的 RCC 细胞,经化学因素、物理因素或者生物因素处理后,消除其致癌性,保留其免

疫原性, 再与佐剂联合应用, 达到治疗 RCC 的目的。Galligioni 等^[30]研究发现自身肿瘤疫苗能明显增加 RCC 患者自身肿瘤的反应性。Jocham 等^[31]将 558 例术后 RCC 患者随机分为自体瘤苗辅助治疗组和未使用自体瘤苗的对照组, 发现两组患者 5 年无进展生存率分别为 77% 和 68% ($P=0.0204$)。

4.2 DC 疫苗

目前制备 DC 疫苗的方法包括用 RCC 细胞裂解物或抗原肽诱导 DC, 以及用含 RCC 抗原基因的重组病毒转染 DC 等, 可提高 DC 抗原提呈能力^[32]。此外, IL-15、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 外膜蛋白 A 等佐剂可有效提高 DC 促进抗原特异性 CD8⁺T 细胞产生的能力^[33-34]。Kugler 等^[35]利用电融合技术将 DC 与肿瘤细胞制成融合细胞疫苗, 这种融合细胞疫苗既表达肿瘤抗原又具有 DC 共刺激能力, 将其接种于 17 例 RCC 患者, 其中 7 例缓解, 少数出现轻微不良反应, 无自身免疫反应, 证明此疫苗安全有效。Holtl 等^[36]用肿瘤细胞裂解物致敏 DC, 再使 DC 在 TNF- α 和前列素 PE2 的作用下成熟, 此种 DC 疫苗可增强 MRCC 患者免疫细胞的抗肿瘤特异性和体液免疫的反应能力。Marten 等^[37]利用端粒酶末端转移酶小肽作为肿瘤抗原肽诱导 DC, 诱导后的 DC 显示出对转移性肿瘤细胞的特异性杀伤效应和剂量依赖性抗肿瘤效应。I、II 期临床试验发现, RCC 患者对 DC 疫苗均能耐受, 无明显毒性反应, 但部分患者仍存在超敏反应或自身免疫等现象, 所以 DC 疫苗的安全性需进一步研究^[38]。

5 免疫基因治疗

5.1 细胞因子基因治疗

为弥补大剂量细胞因子药物存在的缺陷, 将细胞因子基因导入肿瘤浸润淋巴细胞或肿瘤特异性杀伤细胞, 再将这些表达外源细胞因子基因的细胞回输给荷瘤宿主, 可提高局部细胞因子水平, 使转基因免疫活性细胞发挥较强的抗肿瘤效应。Galanis 等^[39]以质粒为载体将 IL-2 基因转入 31 例 MRCC 患者肿瘤细胞内, 经治疗后患者中位生存期为 11 个月, 1 年存活率为 48%, 3 年存活率为 19%。

5.2 自杀基因治疗

自杀基因包括 HSV-*tk* 基因、VZV-*tk* 基因、EC-CD 基因、DCK 基因等。Geiger 等^[40]经转染将自杀基因 HSV-*tk* 导入肿瘤组织, 使肿瘤细胞表达 HSV-*tk*, HSV-*tk* 可进一步将前体药物转化为对肿瘤细胞有杀伤作用的药物, 特异性杀伤 RCC 细胞。Pulkkanen 等^[41]以腺病毒为载体将 HSK-*tk* 基因与 ES 基

因联合, 导入人肾癌细胞荷瘤裸鼠肾癌组织内, 显示出了优于单基因治疗的抗肿瘤效应。但目前免疫基因治疗技术还不成熟, 仍面临如基因转染效率低、基因运载体系安全性、外源基因表达调控等方面的问题, 还需进一步的深入研究。

6 结 语

多年的探索和大量的临床数据均证实, 免疫治疗可使部分 RCC 患者取得较好的临床效应。对于早期 RCC 患者, 免疫治疗可增强 RCC 患者对放疗的敏感性, 减少放疗的毒性作用; 对于接受肾切除术的 RCC 患者, 术后结合免疫治疗, 可以激活免疫细胞, 达到杀灭肿瘤细胞的目的; 对于失去手术机会或复发、转移的晚期 RCC 患者, 免疫治疗能缓解其临床症状。随着人们对 RCC 免疫机制认识的逐步深入, 免疫治疗对 RCC 治疗将发挥越来越大的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method [J]. *Cancer*, 2012, 118(18): 4427-4436.
- [2] 张永贞, 杨国庆, 王新正, 等. 2003~2007 年中国肾及泌尿系统其他癌发病分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(8): 561-565.
- [3] Nepple KG, Yang L, Grubb RR, et al. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: Evaluation of age specific trends from 1975 to 2006 [J]. *J Urol*, 2012, 187(1): 32-38.
- [4] Vrdoljak E, Ciuleanu T, Kharkevich G, et al. Optimizing treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in the Central and Eastern European region [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(2): 159-174.
- [5] Cohen HT, Mcgovern FJ. Renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2477-2490.
- [6] Rosenberg S A. Gene therapy for cancer [J]. *JAMA*, 1992, 268(17): 2416-2419.
- [7] Li M, Xu T, Zhang Z, et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind study of recombinant mutated human tumor necrosis factor- α in combination with chemotherapies in cancer patients [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(2): 288-295.
- [8] Shiba M, Nonomura N, Nakai Y, et al. Type-I interferon receptor expression: Its circadian rhythm and downregulation after interferon-alpha administration in peripheral blood cells from renal cancer patients [J]. *Int J Urol*, 2009, 16(4): 356-359.
- [9] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2144-2150.
- [10] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacic-

- zumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2137-2143.
- [11] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.
- [12] 许尔屹, 王莉彦, 王玥玲. 干扰素 2 α 联合力尔凡治疗转移性肾癌 [J]. *黑龙江医学*, 2011, 35(5): 352-353.
- [13] Gery I, Gershon RK, Waksman BH. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. I. The responding cell [J]. *J Exp Med*, 1972, 136(1): 128-142.
- [14] McDermott DF. Immunotherapy and targeted therapy combinations in renal cancer [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3): 207-213.
- [15] Tomala J, Chmelova H, Strohalm J, et al. Antitumor activity of IL-2/anti-IL-2 mAb immunocomplexes exerts synergism with that of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-bound doxorubicin conjugate due to its low immunosuppressive activity [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(8): 2002-2012.
- [16] McDermott DF. Immunotherapy and targeted therapy combinations in renal cancer [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3): 207-213.
- [17] Gross S, Walden P. Immunosuppressive mechanisms in human tumors: Why we still cannot cure cancer [J]. *Immunol Lett*, 2008, 116(1): 7-14.
- [18] Mulders P, Tso CL, Gitlitz B, et al. Presentation of renal tumor antigens by human dendritic cells activates tumor-infiltrating lymphocytes against autologous tumor: Implications for live kidney cancer vaccines [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(2): 445-454.
- [19] Montagna D, Turin I, Schiavo R, et al. Feasibility and safety of adoptive immunotherapy with *ex vivo*-generated autologous, cytotoxic T lymphocytes in patients with solid tumor [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(1): 80-90.
- [20] 王黎, 高全立, 王子兵, 等. 自体 CIK 细胞联合化疗治疗转移性肾癌的临床疗效 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(6): 722-724.
- [21] 李莉, 宋鑫, 叶联华. CIK 细胞免疫治疗对术后肾癌患者免疫功能的影响 [J]. *昆明医学院学报*, 2010, (11): 92-96.
- [22] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162.
- [23] Hase S, Weinitschke K, Fischer K, et al. Monitoring peri-operative immune suppression in renal cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(5): 1455-1464.
- [24] Grivas PD, Redman BG. Immunotherapy of kidney cancer [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3): 151-163.
- [25] 王欢, 周芳坚, 王其京, 等. 负载自体肿瘤细胞裂解物的 DC 疫苗联合 CIK 治疗晚期肾癌的临床观察——附 10 例报告 [J]. *癌症*, 2006, 25(5): 625-630.
- [26] Itsumi M, Tatsugami K. Immunotherapy for renal cell carcinoma [J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 284581.
- [27] Tatsugami K, Eto M, Naito S. Influence of immunotherapy with interferon-alpha on regulatory T cells in renal cell carcinoma patients [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(1): 43-48.
- [28] McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115(10 Suppl): 2298-2305.
- [29] Dillman RO. Cancer immunotherapy [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(1): 1-64.
- [30] Galligioni E, Quايا M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: Five-year results of a prospective randomized study [J]. *Cancer*, 1996, 77(12): 2560-2566.
- [31] Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: Phase III, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 594-599.
- [32] Kaufman HL. Vaccines for melanoma and renal cell carcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(3): 263-275.
- [33] Burkhardt UE, Sloots A, Jakobi V, et al. IL-15 augments antitumoral activity of an ErbB2/HER2 cancer vaccine targeted to professional antigen-presenting cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(9): 1473-1484.
- [34] Kim BR, Yang EK, Kim SH, et al. Immunostimulatory activity of dendritic cells pulsed with carbonic anhydrase IX and *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A for renal cell carcinoma [J]. *J Microbiol*, 2011, 49(1): 115-120.
- [35] Kugler A, Stuhler G, Walden P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids [J]. *Nat Med*, 2000, 6(3): 332-336.
- [36] Holtl L, Zelle-Rieser C, Gander H, et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3369-3376.
- [37] Mårten A, Sievers E, Albers P, et al. Telomerase-pulsed dendritic cells: Preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Ger Med Sci*, 2006, 4: 1-10.
- [38] Van Poppel H, Joniau S, Van Gool SW. Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2009, 55(6): 1333-1342.
- [39] Galanis E, Burch PA, Richardson RL, et al. Intratumoral administration of a 1,2-dimyristyloxypropyl-3- dimethylhydroxyethyl ammonium bromide/dioleoylphosphatidylethanolamine formulation of the human interleukin-2 gene in the treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 101(11): 2557-2566.
- [40] Geiger JD, Hutchinson RJ, Hohenkirk LF, et al. Vaccination of pediatric solid tumor patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells can expand specific T cells and mediate tumor regression [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(23): 8513-8519.
- [41] Pulkkanen KJ, Laukkanen JM, Fuxe J, et al. The combination of HSV-tk and endostatin gene therapy eradicates orthotopic human renal cell carcinomas in nude mice [J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(11): 908-916.

[收稿日期] 2012 - 09 - 27

[修回日期] 2012 - 12 - 24

[本文编辑] 周玲琳